

**Dissection 005 - Mai 2021, écrite par :**  
Dr Claire Goumard, Pr Olivier Scatton (Paris)**Type :** étude rétrospective de cohorte**Journal:** JAMA Surgery**Impact factor:** /

## Comparaison de la survie après embolisation portale et résection hépatique versus transplantation pour métastases hépatiques étendues de cancer colorectal

*Auteurs : Dueland S, Yaqub S, Syversveen T, Carling U, Hagness M, Brudvik KW, et al*

### Résumé de l'article et commentaires

Cette étude rétrospective regroupe des données de plusieurs (n=4) cohortes prospectives Norvégiennes et compare les résultats oncologiques des patients ayant eu une transplantation hépatique (TH) avec ceux ayant eu une embolisation portale (EP) suivie d'une résection hépatique (RH) pour métastases hépatiques de cancer colorectal (MHCCR).

Dans la cohorte de patients ayant reçu une EP (n=53), 28% des patients n'ont pas eu la RH en raison d'une progression ou d'un gain de volume insuffisant (proportions non communiquées). La survie globale à 5 ans des patients recevant toute la séquence EP+RH (n=38) était de 44.6%, vs 0% chez les patients non réséqués (n=15). Dans le groupe TH (n=50), la survie globale n'était pas communiquée, les auteurs ont analysé la survie selon 2 sous-groupes distincts : groupe avec charge tumorale élevée (HTL; nombre de lésions  $\geq 9$  ou diamètre maximal  $\geq 55$ mm) vs charge tumorale basse (LTL). Dans le groupe charge tumorale basse (LTL) la survie globale à 5 ans était de 69.3% chez les 23 patients recevant une EP+RH, et descendait à 53.1% en analysant l'ensemble de la population ayant eu une EP en ITT (n=30); après TH, la survie à 5ans était de 72.4% (n=21). Chez les patients avec charge tumorale élevée (HTL), EP+RH (n=8) était associée à 10% de survie à 5a et EP en ITT (n=15) à moins de 10% de survie; la TH (n=29) était associée à 40% de survie environ (chiffres non communiqués, lus sur les courbes). Les auteurs ont ensuite dichotomisé les patients selon le site de la tumeur primitive, colon gauche (n=21) ou ascendant (n=8) et trouvaient plus de statut N+ et une moins bonne survie dans le groupe colon ascendant après EP+RH (12.5%) ou TH (0%). Les auteurs concluent à un potentiel bénéfice oncologique de la TH chez les patients sélectionnés, même en cas de charge tumorale élevée ou chez ceux ne répondant pas à l'EP et de fait contre-indiqués pour la résection.

### Commentaires

Ce travail mérite d'être reconnu en raison de son caractère innovant, les équipes nordiques étant pionnières dans l'étude de la TH et ses indications chez les patients atteints de MHCCR.

Le message de cette étude tend à suggérer – avec précaution- un bénéfice de la TH vs l'EP + RH chez les patients avec des MHCCR étendues. En effet, la survie à 5 ans des patients transplantés semble plus élevée par rapport aux patients ayant eu une stratégie d'EP avant résection, en particulier chez ceux à charge tumorale élevée.

Cependant, comparer ces deux groupes est discutable au plan méthodologique. Le groupe EP comprend un taux élevé de « drop out » (28%) sans que la raison soit précisée : progression (facteur limitant dans la majorité des études) ou hypertrophie insuffisante. L'histoire naturelle de ces patients, qui progressent rapidement et sont souvent porteurs d'une biologie tumorale agressive, n'est en aucun cas comparable à celle des patients qui vont être transplantés après un long processus de sélection et de contrôle de la maladie par des traitements systémiques. Conclure que les patients qui ne peuvent être réséqués pourraient bénéficier de la TH prend peu de sens alors même que leur maladie progresse de manière agressive. Une analyse conceptuellement valable aurait dû comparer les deux groupes en ITT, c'est à dire les patients sélectionnés pour la TH au tout début de la prise en charge (ce qui semble difficilement réalisable en pratique, ces patients étant sélectionnés pour la TH au terme de mois de stabilité sous traitement systémique) versus les patients sélectionnés pour EP+RH. Ici un seul des 2 groupes est donc analysé en ITT (EP+RH), le 2e (TH) non. Si l'on compare donc ce qui est comparable, c'est-à-dire les patients effectivement réséqués vs transplantés, la différence de

survie ne semble pas très différente. Malheureusement, la survie globale du groupe TH n'est pas donnée, seulement la survie des différents sous-groupes décrits précédemment. On ne dispose donc pas de la comparaison la plus intéressante qui aurait été la survie des patients TH vs EP+LR. On peut toutefois retrouver cette survie dans le sous-groupe « charge tumorale faible » : LT 72.4% et EP+LR 69.3%, ce qui peut être considéré comme proche. Dans le groupe « charge tumorale élevée » les résultats sont à nouveau séparés en sous-groupes selon le côté de la tumeur primitive, sans que des comparaisons soient données sur la population globale. De plus, comparer la survie de patients transplantés vs réséqués doit faire prendre en compte la mortalité post-TH due aux complications opératoires et/ou à l'immunosuppression.

De même, très peu de données sur l'histoire de la maladie et les chimiothérapies reçues entre les deux groupes sont données. On ne connaît pas la durée de prise en charge, le nombre de lignes de chimiothérapie, ou encore le statut moléculaire RAS des patients, ce qui rend les groupes TH et EP difficilement comparables. Le statut ganglionnaire de la tumeur primitive est donné et est un peu plus élevé dans le groupe EP+LR (78%) par rapport au groupe TH (66%) sans qu'aucune comparaison statistique ne soit donnée.

Les auteurs déclarent comparer les patients transplantés à une « cohorte appariée de 53 patients avec MHCCR résécables ayant reçu une EP mais par ailleurs ayant des critères de sélection similaires à ceux des patients transplantés ». Cependant on ne retrouve aucun appariement ni même aucune comparaison statistique entre les deux groupes dans les résultats hormis « les patients avaient un score ECOG de 0 à 1, un âge < 72a, et une tumeur primitive réséquée » ce qui ne peut être assimilé à une comparaison ou un appariement.

Enfin, un dernier commentaire peut être fait concernant le groupe EP. Il ne semble pas y avoir de patient ayant eu une stratégie en deux temps pour lésions bilobaires, alors même que ces patients auraient été le groupe le plus approprié pour une comparaison avec les patients transplantés.

**En conclusion**, bien que la TH pour MHCCR représente une option innovante, les résultats de telles études rétrospectives doivent être interprétés avec précaution en raison du risque élevé de biais et de la difficulté à comparer des patients ayant des histoires naturelles très différentes.

#### Points faibles :

Etude rétrospective mélangeant des patients issus de 3 cohortes de TH et une cohorte de résection.  
Méthodologie ne comparant pas les 2 groupes en ITT : seul le groupe résection est en ITT.  
Pas de données complètes sur la survie globale après TH, remplacées par des analyses de sous-groupes.  
Pas d'inclusion des patients avec maladie bilobaire ayant eu une stratégie de résection en 2 temps (malades les plus intéressants à comparer avec la TH).

#### Forces :

Étude innovante sur la TH dans les MHCCR.  
Conforte l'idée que la TH pourrait bénéficier à des patients très sélectionnés.

### Lecture recommandée / Références

1. Dueland S, Yaqub S, Syversveen T, Carling U, Hagness M, Brudvik KW, et al. Survival Outcomes After Portal Vein Embolization and Liver Resection Compared With Liver Transplant for Patients With Extensive Colorectal Cancer Liver Metastases. *JAMA Surg.* 2021 Mar 31;
2. Dueland S, Syversveen T, Solheim JM, Solberg S, Grut H, Bjørnbeth BA, et al. Survival Following Liver Transplantation for Patients With Nonresectable Liver-only Colorectal Metastases. *Ann Surg.* 2020 Feb;271(2):212–8.
3. Passot G, Chun YS, Kopetz SE, Zorzi D, Brudvik KW, Kim BJ, et al. Predictors of Safety and Efficacy of 2-Stage Hepatectomy for Bilateral Colorectal Liver Metastases. *J Am Coll Surg.* 2016 Jul;223(1):99–108.
4. Burroughs AK, Sabin CA, Rolles K, Delvart V, Karam V, Buckels J, et al. 3-month and 12-month mortality after first liver transplant in adults in Europe: predictive models for outcome. *Lancet Lond Engl.* 2006 Jan 21;367(9506):225–32.
5. Brouquet A, Abdalla EK, Kopetz S, Garrett CR, Overman MJ, Eng C, et al. High survival rate after two-stage resection of advanced colorectal liver metastases: response-based selection and complete resection define outcome. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2011 Mar 10;29(8):1083–90.